

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 179

Travail du Laboratoire d'Hygiène
et du Laboratoire de Chimie Organique et de Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
POUVOIR ANTIMICROBIEN
de quelques dérivés aromatiques
à chaîne latérale allylée, propenylée
ou à fonction aldehydique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
SECTION DE PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 15 Mars 1933

PAR

Louis PERROT

Né à Lyon, le 20 Mars 1908



IMPRIMERIE GIRAUD & RIVOIRE
14-16, Rue Nicolai, 14-16
LYON (7^e)

1933

Contribution à l'Etude
du
POUVOIR ANTIMICROBIEN
de quelques dérivés aromatiques
à chaîne latérale allylée, propenylée
ou à fonction aldehydique

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 179

Travail du Laboratoire d'Hygiène
et du Laboratoire de Chimie Organique et de Toxicologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
POUVOIR ANTIMICROBIEN
de quelques dérivés aromatiques
à chaîne latérale allylée, propenylée
ou à fonction aldehydique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 15 Mars 1933

PAR

Louis PERROT

Né à Lyon, le 20 Mars 1908



IMPRIMERIE GIRAUD & RIVOIRE

14-16, Rue Nicolai, 14-16

LYON (7^e)

1933

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET, agrégé, chargé de cours).
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	LOURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	M. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	DECHAUME	MORENAS
RHENTER	DEVIC	BERNHEIM	REBATTU (Ch.)
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL Ch.
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME Ch.
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	GIBERT	SEDALLIAN Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL. *président* ; ROCHAIX, *Assesseur*
DUFOURT et SÉDALLIAN *agrégés*,

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRE ET SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT EN PHARMACIE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie organique et toxicologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ROCHAIX

Professeur d'Hygiène
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOURT

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR SEDALLIAN

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

AVANT-PROPOS

C'est nous acquitter d'un devoir agréable que de remercier vivement les Maîtres de cette Faculté qui nous ont formé au cours de nos études.

Que notre Président de Thèse, M. le Professeur Morel, trouve ici l'expression de nos sentiments de très vive et très respectueuse reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté. En acceptant la présidence de cette thèse il nous donne une nouvelle preuve de sa bienveillance.

M. le Professeur Rochaix nous a fait l'honneur de nous admettre comme moniteur des travaux pratiques d'hygiène et de microbiologie, il nous a soigneusement guidé dans l'exécution de notre thèse. Qu'il trouve ici un témoignage de notre attachement profond et de notre gratitude la plus respectueuse.

Nous avons eu l'honneur d'être un an l'Interne en Pharmacie de M. le Professeur Agrégé Dufourt, médecin des Hôpitaux. Nous n'oublierons jamais cette année passée dans son service ; qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

Nos remerciements vont également à M. le Docteur Sédallian, qui nous a toujours témoigné la plus cordiale sympathie.

Nous devons beaucoup aussi à M. le Docteur Couture, chef de travaux d'Hygiène et Microbiologie ;

qu'il trouve aussi ici un bien faible témoignage de notre reconnaissance.

Un grand nombre des produits que nous avons utilisés (eugénol, isoeugénol, vanilline, essence de girofle privée ou non d'eugénol, méthyl-eugénol, méthyl-isoeugénol ; anéthol, safrol, isosafrol, héliotropine) nous ont été obligeamment donnés par M. Barillier, Directeur de l'usine de Lyon-Monplaisir, de la Maison Léon Givaudan et Cie, que nous prions ici de recevoir nos sincères remerciements pour l'aide précieuse qu'il a apportée dans nos recherches.

Les autres ont été préparés par nous, ou nous ont été remis par M. Paul Barbezat (apiol), fabricant de produits chimiques à Décines, près Lyon.

Certains enfin (estragol, aldéhyde anisique) nous ont été envoyés par la maison Chiris.

Nous prions M. Paul Barbezat et la maison Chiris d'agréer nos sincères remerciements.

A tous ceux enfin qui nous ont aidé de leurs conseils et leurs encouragements, nous adressons un sincère merci.

INTRODUCTION

Ce travail est la suite de travaux entrepris depuis longtemps par MM. les Professeurs Morel et Rochaix ou par leurs élèves sous leur direction dans leurs laboratoires, sur les pouvoirs antiseptiques et infertilisants des essences de plantes ou de leurs constituants et des substances chimiques, ainsi que sur la nature de leurs propriétés microbicides.

Dans ce travail, nous ne nous sommes pas contenté de mesurer les pouvoirs bactéricides, nous avons voulu voir s'il y avait une relation entre la constitution chimique des corps et leur action sur les microbes. Ou plutôt, car cette relation est admise depuis longtemps, nous avons voulu voir si deux corps isomères de position ont la même action ; si par exemple, le changement de place de la double liaison dans un corps amène une modification dans son pouvoir antimicrobien et infertilisant. Ce fait était connu pour quelques corps comme l'eugénol et l'isoeugénol et on sait que l'eugénol est utilisé de préférence à l'isoeugénol comme antiseptique en art dentaire, par exemple. Nous croyons cependant que cet emploi est fait d'une façon empirique et c'est pourquoi nous avons voulu mesurer l'action de ces deux corps.

Nous avons ensuite pris des groupes d'autres corps de constitution analogue cherchant à voir si le dépla-

cement de la double liaison augmentait l'action du corps utilisé, en d'autres termes, nous avons voulu voir si une loi ne fixait pas la relation entre la constitution et l'action de ces corps.

Nous avons donc pris les groupes de corps suivants :

Estragol — Anéthol ;

Eugénol — Isoeugénol ;

Méthyl-eugénol — Méthyl-isoeugénol ;

Safrol — Isosafrol ;

Apiol — Isoapiol.

Enfin, dans certains cas, nous avons ajouté quelques aldéhydes correspondants, comme la vanilline, le piperonal, l'aldéhyde anisique.

Pour avoir des résultats comparables à ceux des chercheurs qui nous ont précédés, nous avons utilisé la méthode de Koch qui nous a toujours donné de bons résultats.

Les souches microbiennes utilisées étaient des souches de staphylocoque doré, de bacille *Proteus* X 19, de *Bacillus proteus vulgaris* et de bacille d'Eberth.

L'emploi de quatre microbes nous a semblé nécessaire, car quelquefois une espèce peut montrer une résistance inexplicquée à un antiseptique. C'est pourquoi nous avons utilisé des souches microbiennes de résistance ou de vitalité différentes, le staphylocoque étant le plus résistant et le bacille d'Eberth le plus fragile généralement avec le *Proteus vulgaris*.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les antiseptiques sont employés empiriquement depuis fort longtemps. Les Egyptiens s'en servaient pour la conservation des momies ; les Hindous, les Perses utilisaient aussi les essences et produits végétaux.

Plus tard, les Grecs, puis les Romains, se servirent de parfums végétaux comme antiseptiques. Cette utilisation empirique des parfums comme antiseptiques se perpétua plus tard et, au Moyen Age, on vit par exemple, le port de cagoules garnies d'essences, de parfums par les visiteurs des pestiférés. Ce fut l'époque des baumes aromatiques.

Il fallut la découverte des microbes pour que des études sérieuses puissent être faites. Toutefois, Pringle avait tout de même donné une classification en mélangeant les corps qu'il étudiait avec des substances putrescibles et en mesurant le retardement de cette putréfaction.

Plus tard Petit, O'Nial, Gosselin, Bergeron, Kuhn, Haberkorn, entreprirent des travaux méthodiques, mais les premiers travaux vraiment importants furent ceux de Buchholtz (59) de Jalan de la Croix (60) et de Davaine (61).

En 1881, Robert Koch publia sa méthode rationnelle de mesure des actions antimicrobiennes. Cette méthode nous a semblé demeurer encore la plus précise, aussi l'avons-nous utilisée. Nous en donnerons plus loin les détails.

Grâce à sa méthode, Koch put donner une classification des antiseptiques par rapport à la bactériodie charbonneuse, mais déjà il utilisait d'autres substances que celles retirées des végétaux et, en particulier, il publiait que l'un des meilleurs antiseptiques était le phénol.

Quelques années après, Miguel introduisit le premier la notion de pouvoir infertilisant en notant la plus petite quantité de substance susceptible d'empêcher la putréfaction d'un litre de bouillon de bœuf exposé à l'air. Il fallait évidemment que la substance étudiée fut soluble dans l'eau — dans les cas où elle ne l'était pas, il faisait des émulsions.

Ces derniers travaux, et en particulier ceux de Koch, portaient surtout, nous l'avons dit sur des substances chimiques et sur quelques essences.

Chamberland (56) compléta ces études en étudiant d'autres essences et en mesurant leur action de vapeur.

Deux ans après, en 1889, Cadéac et Meunier déterminèrent les premiers la durée d'action nécessaire à une essence pour tuer un microbe.

A la suite des travaux déjà cités et de nombreux autres, Krönig et Paul publièrent, en 1897, leur ouvrage sur la désinfection.

Plus récemment, pour que les résultats soient plus

comparables entre eux, différents auteurs et, en particulier des auteurs anglais, proposèrent des coefficients comparatifs. Le coefficient le plus connu est celui de Rideal et Walker (1903). La mesure se fait par rapport au phénol. Se servant de cette méthode, Martindale donna à son tour une classification des antiseptiques (50). Citons la méthode et le livre de Dakin.

Il faut arriver à Bechold et Erlich (62) pour trouver la première tentative de recherche d'une relation entre la constitution chimique des corps organiques et leur action antimicrobienne (1906).

A cette époque d'autres auteurs, et notamment des auteurs anglais, ont cherché à donner une explication physico-chimique du mode d'action de ces antiseptiques (45-46-47-48-49).

Enfin en 1912, M. Rochaix (63), à la suite de tous ces travaux, pu mettre au point les principales lois régissant l'action des antiseptiques sur les microbes.

L'étude méthodique de l'action des essences végétales et de leurs constituants a été également entreprise par MM. Morel et Rochaix, ou sous leur direction.

Récemment, M. Jean Régnier et Mlle Suzanne Lambin ont introduit une nouvelle méthode de mesure des actions antiseptiques qui, si elle présente des avantages dans le cas des substances solubles dans l'eau, ne nous a pas semblé présenter d'intérêt pour nous pour des raisons que nous donnerons plus loin (44).

CHAPITRE II

DÉFINITIONS

Nous avons pensé qu'il était utile de rappeler le sens de quelques termes trop souvent pris les uns pour les autres, d'autant plus que récemment de nouveaux termes ont été introduits.

Tout d'abord, le terme d'action microbicide comprend aussi bien l'action antiseptique que l'action infertilisante. Nous appellerons *action antiseptique*, l'action de la substance sur des microbes déjà développés, dans un milieu de culture appropriée, à la surface d'objets ou enfin sur un support quelconque. Ce support de microbes adultes nous l'appellerons : *un Test microbien*. Ce pouvoir antiseptique a encore été appelé : *pouvoir antibiotique, pouvoir germicide, microbicide, désinfectant*. Nous dirons qu'il y a annihilation du microbe. Nous conserverons le terme de *pouvoir antiseptique*, car c'est celui qui a été utilisé par nos prédécesseurs, c'est celui qui est le plus ancien et qui a le sens le plus précis.

L'action antiseptique pourra être étudiée au moyen du corps pur, du corps dilué, ou au moyen de ses vapeurs.

Nous appellerons *action infertilisante* d'une substance, le fait que ce corps, additionné à un milieu de

culture, empêche le développement sur ce milieu de microbes qui y poussent habituellement. La *dose infertilisante* sera la dose minimum nécessaire pour empêcher cette pullulation.

Le pouvoir infertilisant a aussi été appelé : *action inhibitrice ou antigénétique*.

CHAPITRE III

TECHNIQUES

I

COEFFICIENT COMPARATIF DE RIDEAL ET WALKER

Cette méthode consiste à prendre comme étalon un antiseptique choisi d'une façon arbitraire. Le plus habituellement choisi est le phénol, aussi ce coefficient est-il souvent appelé coefficient phénolique.

On prend des quantités équivalentes d'une émulsion microbienne qu'on traite parallèlement par la solution phénolique et par une gamme de l'antiseptique à des concentrations différentes. On trouve un certain taux pour lequel la solution est aussi antiseptique que la solution de phénol. Le rapport de la première concentration à la seconde constitue le coefficient phénolique. Cette méthode ne peut être utile que si elle est standardisée. On n'aura le coefficient que pour un microbe et on ne pourra pas en déduire le coefficient pour d'autres microbes : nous verrons que ce coefficient est souvent inversé. Souvent même, pour des souches différentes d'un même microbe on aura des variations très notables du coefficient.

II

METHODES DECRITES PAR DAKIN ET DUNHAM

Ces auteurs ont donné dans leur Manuel des Antiseptiques (64) des précisions sur la méthode de mesure du coefficient phénolique de Rideal et Walker, que nous venons d'exposer.

III

METHODE DE REGNIER ET DE Mlle LAMBIN (44)

Pour déterminer la dose antigénétique (pouvoir infertilisant) les auteurs partent d'eau peptonée salée au P^H7 . Ils ajoutent pour ensementer une quantité telle d'émulsion microbienne qu'il y ait dix millions de germes par centimètre cube. Immédiatement après ils ajoutent dans le tube des quantités croissantes d'antiseptique. Les tubes sont ensuite capuchonnés et conservés 15 jours à 20° , puis placés 15 jours à 37° . La dose infertilisante sera la plus faible dose qui aura empêché la culture. On la ramène au litre.

Cette méthode présente l'avantage d'introduire la notion de quantité de microbes. Elle est, semble-t-il, plus précise que celle que nous avons utilisée. Elle présente par contre de gros inconvénients qui nous l'ont fait rejeter. Tout d'abord, il est très difficile de numérer exactement les germes d'une culture, souvent, et c'est le cas du staphylocoque, ils sont rassemblés en grumeaux et la présence dans l'appareil de ces grumeaux ou leur absence changent totalement le

nombre des germes. D'autre part, dans la numération, les germes morts sont comptés comme les autres.

Enfin cette méthode ne permet pas de mesurer l'action infertilisante de substances insolubles dans l'eau, solides ou liquides et c'est surtout pour cela que nous avons préféré une autre méthode.

Pour déterminer la *dose antibiotique* (dose antiseptique) on introduit dans des quantités croissantes d'antiseptique des quantités de culture telles qu'il y ait 500 millions de germes par centimètre cube de mélange. Après un quart d'heure de contact on prélève 1/10^e de centimètre cube de mélange qu'on ensemence dans 5 centimètres cubes d'eau peptonée. On porte quatre jours à l'étuve. Le premier tube n'ayant pas poussé donne la dose antibiotique.

Cette méthode présente des inconvénients. Tout d'abord, en plus des reproches précédents toujours valables, on introduit dans le milieu de culture des quantités assez grandes d'antiseptiques.

Enfin, et c'est surtout cela qui nous l'a faite rejeter, nous avons des substances solides insolubles dans l'eau (héliotropine, vanilline, apiol, isoapiol) et des substances liquides non miscibles à l'eau (eugénol...).

En ajoutant la culture à l'antiseptique ou à sa solution, nous n'aurions donc pas eu mélange et, par conséquent, beaucoup de germes auraient pu rester vivants. Nous aurions pu, il est vrai, centrifuger la culture numérée, faire agir sur le culot l'antiseptique, émulsionner et recentrifuger. Mais, là encore, on se heurte à des questions de densité des solutions ou des antiseptiques et quelquefois on aurait eu, non un culot,

mais une croûte difficile à prélever. D'autre part, il aurait fallu d'assez grandes quantités de substances, ou bien se servir de micro-centrifugeurs.

Ces inconvénients nous ont donc fait rejeter ces méthodes.

IV

METHODE DE KOCH POUR LA MESURE DU POUVOIR ANTISEPTIQUE PAR CONTACT

C'est la méthode aux fils.

Elle permet de mesurer le temps que met un antiseptique à tuer une dose massive de microbes supportés par un objet. Ces objets imbibés de microbes sont appelés « Tests microbiens ». Ces objets peuvent être des boules ou des fils de métal plongés après stérilisation dans des cultures microbiennes.

Nous avons préféré nous servir de cordelettes comme supports microbiens.

Préparation des tests. — Nous avons préparé nos tests de la façon suivante :

Des cordelettes étaient fractionnées en portions d'une longueur de un centimètre. Après stérilisation au four Pasteur et vérification de la stérilité, ces fragments étaient immergés dans des cultures sur bouillon peptoné des microbes étudiés (Eberth — *Proteus vulgaris* — *Proteus* X 19 — *Staphylocoque*, en cultures de 24 heures).

En quelques minutes, les cordelettes étaient imbibées de culture. Le temps de contact était prolongé une demi-heure. Les tests étaient ensuite retirés du

liquide et portés à l'étuve pour favoriser la pullulation microbienne dans la trame des cordelettes et pour obtenir leur dessiccation. Il nous fallait en effet des tests desséchés, car l'eau aurait pu faire écran entre les microbes et les corps étudiés, non miscibles avec elle. Les tests ainsi préparés sont utilisables une semaine au moins. Des tests préparés de cette manière, à des dates différentes, avec des cultures provenant d'une même souche, donnent des résultats identiques.

Ces tests étaient plongés ensuite dans le corps à étudier pendant des périodes de temps variables, lavés de ce corps etensemencés dans des tubes de bouillon peptoné, contenant 15 centimètres cubes de milieu de culture.

Nous nous sommes heurtés à une difficulté : certains corps étaient solides et insolubles dans l'eau. Il nous a fallu choisir un solvant.

Choix du solvant. — Nous basant sur le travail de M. Mathais (12) nous avons utilisé l'hexane, qui n'est à peu près pas antiseptique. Les tests microbiens de bacilles d'Eberth, de staphylocoques, ne sont pas tués après 24 heures de contact. Nous avons vu également que les tests de *Proteus* X19 et de *Proteus* vulgaris n'étaient pas tués dans le même temps et, poussant plus loin, nous avons vu qu'un contact de 48 heures était sans effet.

D'autre part, MM. Castille et Victor Henri ont pu dire (21) : « L'hexane est le meilleur des solvants organiques : il ne donne pas de combinaisons d'addition ; les corps se trouvent dissous dans l'hexane sous une forme normale, qui est la plus voisine de

l'état des mêmes corps dans la vapeur, le spectre d'absorption des solutions hexaniques se rapproche le plus de celui de la vapeur, les corps instables se conservent en solution hexanique bien plus longtemps que dans tout autre solvant ou à l'état pur ».

Préparation du solvant. — Nous avons utilisé la technique de MM. A. Castille et Victor Henri. En principe, on sépare dans l'éther de pétrole la fraction comprise entre 65 et 70°. On obtient ainsi un hexane impur, suffisamment pur pour être inactif sur nos tests microbiens après 48 heures de contact.

Pour avoir de l'hexane pur, il faut l'agiter plusieurs fois sur de l'acide sulfurique monohydraté, puis pur. L'hexane est ensuite lavé à l'eau, à la soude, au permanganate de potassium alcalin, au permanganate acide, décanté, séché sur du sodium et enfin redistillé.

V

METHODE DE KOCH POUR LA MESURE DE L'ACTION DE VAPEUR

C'est également une méthode « au fil ». Des cordelettes de dix centimètres environ sont stérilisées, puis plongées dans des cultures microbiennes pendant une demi-heure et desséchées à 37° pendues par un fil de cuivre dans des tubes à essais stériles bouchés au coton.

Après dessiccation, on place au fond du tube 0 gr. 50 ou 1 gramme de produit à examiner. La corde pendant deux ou trois centimètres au-dessus du produit, le tube est porté à l'étuve à 37°. A des périodes de

temps variables, des fractions de deux ou trois millimètres de cordelette étaient coupées aseptiquement et jetées dans quinze centimètres cubes du bouillon peptoné. A chaque sectionnement, la cordelette est redescendue pour être toujours à deux ou trois centimètres du produit. Les bouillons ensemencés et les tubes à essais étaient placés à l'étuve à 37° après chaque épreuve.

Cette méthode, étant la seule utilisable pour la mesure des actions de vapeur, est celle que nous avons utilisée.

VI

METHODE DE MESURE DU POUVOIR INFERTILISANT (9)

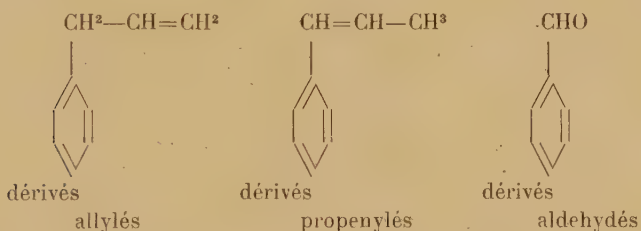
Le solvant que nous avons utilisé était l'éther acétique d'une part, parce que ce corps est très volatil ($PE = 74^\circ$) et qu'on pourra s'en débarrasser facilement et d'autre part parce que des traces restant, ce serait sans importance, leur action infertilisante étant nulle au négligeable d'après Guillot (11).

Nous partions de solutions à 20 % de nos produits dans l'éther acétique. Des pipettes bactériologiques étaient ensuite effilées et le nombre de gouttes qu'elles donnaient au gramme pour les solutions était noté. On pouvait donc très rapidement savoir que tel nombre de gouttes correspondait à tel poids d'antiseptique.

Dans des tubes contenant dix centimètres cubes de gélose fondue au bain-marie, nous introduisons des nombres de gouttes progressivement croissants qui

étaient notés. La température voisine de 80° ou 90° volatilisait l'éther acétique. Le mélange bien émulsionné était coulé en boîte de Petri et refroidi jusqu'à 20° ou 25°. Ces boîtes étaient ensuiteensemencées par 2 ou 3 gouttes de culture microbienne datant de 24 heures. Elles étaient mise à l'étuve et lues toutes les 24 heures pendant 4 jours. La première boîte n'ayant pas donné de colonie donnait la dose inferlisante.

Notre étude a porté sur la comparaison des actions antimicrobiennes entre quelques dérivés allylés, propenylés et aldehydiques de quelques cycles benzéniques plus ou moins substitués.



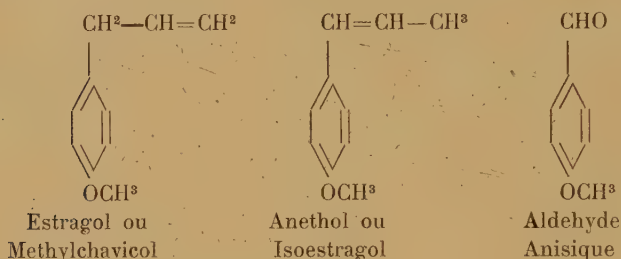
Nous avons classé ces dérivés en groupes portant le nom du dérivé allylé. Nous avons pris cinq groupes de corps : groupe de l'estragol, groupe de l'eugenol, groupe du méthyl-eugenol, groupe du safrol et groupe de l'apiol.

Dans chaque groupe nous donnerons la préparation, les caractères chimiques essentiels du corps étudié, les recherches antérieures sur son pouvoir antimicrobien, les résultats de nos recherches personnelles et nos conclusions.

CHAPITRE IV

GROUPE DE L'ESTRAGOL

Dans ce groupe, nous avons étudié trois corps :
l'estragol, l'anéthol et l'aldéhyde anisique.



Estragol

C'est le dérivé allylé de ce groupe. Il existe dans la nature, dans de nombreuses essences, en particulier dans les essences de badiane (magnoliacées), de bay (myrtacées), d'anis, de cerfeuil, de fenouil (ombellifères), d'estragon (composées), de basilics (labiées), d'avocatier et de feuille de laurier (lauracées). On le rencontre aussi dans l'essence dite d'écorce d'anis, qui est fournie par une plante non encore déterminée. Enfin, plus récemment, on l'a rencontré dans les essences de Kobuschi, de basilic de Java et dans une essence de térébenthine dénommée « Yellow pine oil ».

Préparation. — On peut l'obtenir par distillation fractionnée des essences le contenant ou par synthèse, par simple méthylation du chavicol (chauffage du chavicol en solution dans l'alcool méthylique avec de la potasse et de l'iodure de méthyle.

Constantes physiques : (22-23).

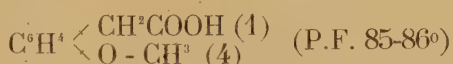
Point d'ébullition sous 76 mm. : 215-216°.

D 15 = 00,9714 à 0,972.

n_D à 16° : 1,5235 à 1,5238.

Caractères chimiques : Chauffé pendant vingt-quatre heures au bain-marie avec trois fois son volume de potasse alcoolique il se transforme en anéthol.

Par oxydation par le permanganate en milieu acétique, neutralisation par le carbonate de soude, acidification et épuisement à l'éther, on obtient après évaporation de celui-ci, de l'acide homoanisique.



Par oxydation plus complète, on peut obtenir de l'acide anisique.

Anethol

C'est le dérivé propenylé du groupe. C'est l'éther méthylique du para-propylène phénol. C'est un corps plus utilisé que le précédent. Il est en effet inscrit aux pharmacopées belges, russes et autrichiennes (stimulant-aromatisant). On le rencontre dans les essences de Badiane (80 à 90 %), de Magniola kobus (magnoliacées), d'anis (80 à 90 %), d'Osmorhiza longistylis et

dans les essences de différents fenouils (ombellifères). L'essence dite essence d'écorce d'anis en renferme aussi. On le rencontre enfin dans l'essence d'estragon.

Préparation : Sa principale source industrielle est l'essence de fenouil d'où on le retire par simple refroidissement et essorage de ses cristaux. Elle en renferme de 50 à 70 %. Par synthèse on a pu l'obtenir, par isomérisation de l'estragol.

Description : En général il se présente en surfusion. Il est doué d'une saveur sucrée, aromatique, rappelant celle de l'anis.

Caractères physiques : (22-23-24).

Point de fusion : 21-21°5.

Point d'ébullition : 232-234°.

D. à 25° : 0,984 à 0,986.

n D. à 18° : 1,56149.

Caractères chimiques : Par oxydation à 50° par l'acide sulfurique bichromaté, il se transforme en acide anisique. Le brome en solution chloroformique donne avec l'anéthol, lui-même en solution chloroformique, un dérivé d'addition (dibromure d'anethol), cristallisé, fusible à 66°. Par oxydation ménagée, l'anéthol se convertit en aldéhyde anésique.

L'oxydation par le permanganate donne l'acide méthoxy-phényl-glyoxylique.



Aldéhyde Anisique

C'est un aldéhyde éther de phénol. Il existe dans les essences de badiane (magnoliacées), de cassie (lé-

gumineuses) et de fenouil (ombellifères). On l'a trouvé également dans l'essence de vanille.

Description : C'est un liquide sirupeux, à odeur fine rappelant l'aubépine.

Préparation : On l'obtient par distillation des essences précédentes ou par oxydation ménagée de l'anéthol. Sa préparation est importante au point de vue industrielle car il rentre dans « l'aubépine » des parfumeurs.

Propriétés physiques : Point d'ébullition : 248°.

Densité à 15° : 1,126 à 1,128.

Propriétés chimiques : Traité par le semicarbazide, il donne un semicarbazone fondant à 203-204°. On peut le régénérer de cette semicarbazone. Il donne deux oximes par l'hydroxylamine.

Par oxydation, il se transforme en acide anisique, corps cristallisé fondant à 184°.

Recherches antérieures : Différents auteurs ont étudié l'action antiseptique de quelques essences riches en ces trois corps.

L'action des essences d'anis et de badiane a été étudiée par MM. Morel et Rochaix (2) sur le bacille d'Eberth et le staphylocoque en particulier.

M. Ruth E. Miller et M. Genin ont étudié quelle était la concentration minima qui tuait le bacille typhique et le staphylocoque en une demi-heure, pour l'anéthol et les essences de cassie. Ces auteurs ont également donné le coefficient phénolique pour ces corps (52-53).

Recherches personnelles : Nous les avons groupées en tableaux. Pour l'action antiseptique, afin d'avoir

des résultats plus facilement comparables, nous nous sommes servis de solutions assez diluées (5 %). Nous ne notons dans les tableaux que les résultats obtenus après 72 heures de culture.

ACTION ANTISEPTIQUE DE SOLUTIONS A 5 %

ESTRAGOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—
Staphylocoque doré	+	+	+	+	+	—
Proteus X 19	+	+	+	—	—	—
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	—

ANETHOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	+

ALDEHYDE ANISIQUE

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	+

ACTION DE VAPEUR

ESTRAGOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	—	—	—

ANETHOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	—	—

ALDEHYDE ANISIQUE

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	R	R

Pouvoir infertilisant

Pour simplifier, nous avons résumé nos tableaux en un seul donnant la dose infertilisante pour chaque

corps. Cette dose est exprimée en grammes d'antiseptique par litre de gélose.

	Eberth	Staphylocoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Estragol	0.702	2.006	1.05	0.702
Anéthol.	1.04	3.48	1.04	0.696
Aldéhyde anisique.	1.087	1.956	1.195	1.30

CONCLUSIONS

La simple lecture du premier tableau sur les actions antiseptiques par contact, nous montre l'action nettement plus marquée de l'estragol (dérivé allylé) que de l'anéthol (dérivé propenylé). Le simple déplacement de la double liaison a modifié considérablement l'action antiseptique. Dans ce cas particulier, l'aldéhyde est plus actif (sur l'Eberth au moins) que le dérivé propenylé.

On pourrait objecter la question dilution, aussi avons-nous essayé l'action de l'anéthol et de l'estragol purs sur des tests microbiens. La différence d'action se retrouve ; l'estragol tue le Proteus X 19 en cinq minutes, alors que l'anéthol ne le tue pas en dix minutes. L'estragol et l'anéthol tuent le Proteus vulgaris et l'Eberth en dix minutes.

L'estragol tue le staphylocoque en vingt minutes alors que l'anéthol ne tue pas dans ce temps. Au point de vue action de vapeur, la lecture du deuxième tableau montre une action nulle de l'anéthol et de l'aldéhyde anisique en vingt-quatre heures, alors que l'estragol tue l'Eberth dans ce temps et tue même le

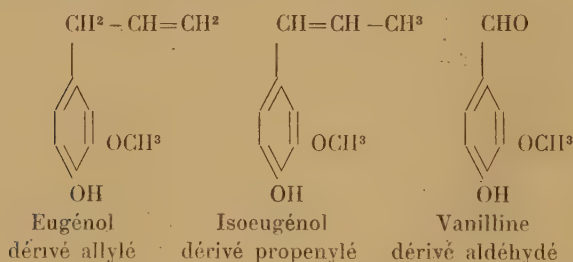
Proteus vulgaris en quatre heures. Enfin, l'étude de la dose infertilisante nous montre une action plus grande de l'estragol, plus faible pour l'anéthol et encore plus faible pour l'aldéhyde anisique. Celle-ci cependant se montre la plus active pour le staphylocoque.

Donc, pour l'action antiseptique de vapeur ou de contact et pour le pouvoir infertilisant, nous avons toujours trouvé une action bien plus grande pour le dérivé allylé que pour le dérivé propenylé.

CHAPITRE V

GROUPE DE L'EUGENOL

Dans ce groupe, nous avons étudié 3 corps : l'eugénol, l'isoeugénol et la vanilline. Nous avons étudié en outre l'essence de girofle, riche en eugénol et une essence de girofle privée de son eugénol.



Eugénol

C'est le dérivé allylé de ce groupe : il est, en effet, l'éther méthylique de l'allylpyrocatéchine.

Il est inscrit aux pharmacopées autrichiennes, belges, norvégiennes et suédoises.

L'eugénol existe dans quantité d'essences naturelles et en particulier dans l'essence de girofle (myrtacées), qui en renferme de 70 à 85 % (28). On le trouve en quantité plus faible dans les essences de badiane (magnoliacées), d'ylang-ylang (anonacées), de cannelle

blanche (cannellacées), de myrrhe (burseracées), de cassie (légumineuses), de benoite, de rosier (rosacées), de piment (60 à 80 %), de bays (myrtacées), de basilic, de patchouli (labiées), d'asarums (aristolochiacées), de boldo (monimaciées), de cannelle, de camphre, de sassafras, de laurier, de massoy, d'apopine, de cul-larvum (lauracées), de cascarille (euphorbiacées), de galenga (zingiberacées), d'acore (aracées). On l'a trouvé dans l'essence de muscade.

Préparation : On le prépare par extraction des essences riches en eugénol et surtout de l'essence de girofle. L'essence de piment, qui en renferme 60 à 80 %, est aussi utilisée. On l'extrait par les méthodes générales de séparation des phénols : on le fait passer dans l'eau potassique et on le précipite par l'acide chlorhydrique. On le purifie par répétition de traitements analogues et par distillation.

Description : C'est un liquide sirupeux dont l'odeur rappelle celle de la girofle.

Propriétés physiques : Il est à peu près insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles grasses.

Point d'ébullition : 252°. Sous 12 mm. : 123°.

Densité à 15° : 1,0702.

n_D à 19° : 1,54205 (25).

Propriétés chimiques : En solution alcoolique, il donne une coloration bleue avec le perchlorure de fer.

La fonction phénol libre de l'eugénol peut être éthérifiée par l'acide benzoïque (traitement par le chlorure de benzoyle). On obtient ainsi un dérivé ca-

ractéristique fondant à 69-70°. Il donne un diphenyluréthane fondant à 107-108°. Traité par l'iodure de méthyl, il donne le méthyl-eugénol que nous étudierons plus loin. Dans de certaines conditions, en milieu alcalin, il se transforme en isoeugénol.

Par oxydation, si on a soin de bloquer le groupement phénolique, il engendre la vanilline et si l'oxydation est poussée plus loin, de l'acide homovanillique.

Traité dans des conditions de préparation analogues à celles de l'aristol, il donne un dérivé iodé, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles, utilisé comme succédané de l'aristol.

Dosage. — Nous allons donner le principe de son dosage par la méthode de Thoms (26); la méthode donnée par le Codex (p. 238) n'étant qu'approximative.

Thoms a donné une méthode de dosage permettant d'évaluer avec un maximum d'erreur égal à 1 %, l'eugénol total, et l'eugénol libre des essences. Pour le dosage de l'eugénol total, on saponifie d'abord l'eugénol étherifié par de la soude au bain-marie. On a ainsi une solution d'eugénolate de sodium qu'on recueille et lave. Par addition de chlorure de benzoyle, on a la formation d'un éther benzoïque de l'eugénol, cristallisé. On fait cristalliser cet éther dans l'alcool à 90° bouillant pour le purifier. Après refroidissement, on pèse le précipité formé. On tient compte de ce fait, que, à 17° 25 cm³ d'alcool à 90° gardent en solution 0 gr. 55 de benzoyl eugénol. Pour le dosage de l'eugénol libre, on épuise simplement l'essence qui en contient en solution étherée, par agitation avec

une solution diluée de soude et on termine le dosage comme précédemment.

Travaux antérieurs sur l'action antimicrobienne. — L'action antiseptique de l'eugenol est connue depuis longtemps et, en particulier, on sait depuis de nombreuses années qu'il est le principe actif de l'essence de girofle. Celle-ci, d'ailleurs, a été beaucoup plus étudiée expérimentalement.

Récemment, Ruth E. Muller (52-53) a étudié quelle était la dilution minima à laquelle il était encore actif et a déterminé son coefficient phénolique. Cadéac et Meunier (58) ont vu qu'il tuait le bacille d'Eberth en moins de trente minutes. L'eugenol est utilisé comme antiseptique dentaire.

Isoeugenol

Isomère de l'eugenol. C'est le dérivé propenylé de ce groupe; c'est l'éther méthylique de la propenylpyrocatechine. L'isoeugenol est beaucoup moins répandu dans la nature que l'eugenol et seules les essences d'ylang ylang et de muscade en contiennent.

Préparation. — On ne l'extraît pas des plantes qui le renferment. On le prépare par isomérisation de l'eugenol, à partir, soit de l'eugenol pur, soit de l'essence de girofle. Les procédés d'isomérisation sont nombreux.

L'isomérisation par la potasse alcoolique de l'eugenol (ébullition pendant 24 heures) donne de l'isoeugenol, mais le rendement est très mauvais.

M. de Laire a publié un procédé donnant un excellent rendement (brevet français n° 209.149). On part d'une solution dans l'alcool amylique de potasse caus-

tique, on ajoute ensuite l'eugenol et on porte au bain-marie à 140° pendant seize à dix-huit heures. Après ce temps, on hydrolyse l'isoeugenol par l'acide sulfurique très étendu (au sein de la glace). On le purifie par entraînement à la vapeur d'eau, rectification et recristallisations.

M. Gassmann se sert d'amylate de sodium. Il part d'alcool amylique et y dissout successivement du sodium et de l'eugenol. Après ébullition pendant vingt heures, on hydrolyse le dérivé sodé de l'isoeugenol et on rectifie ce dernier.

On peut également faire agir sur l'eugenol de la potasse en fusion (brevets allemands n° 79.982).

Récemment (27), on a appliqué les trois premières de ces méthodes à la préparation de l'isoeugenol à partir de l'essence de girofle. Enfin, on a proposé une séparation des constituants d'un mélange d'alkoxyisoeugenol et d'alkoxyisochavibetol par transformation en sels de calcium séparables et préparation d'isoeugenol à partir d'alkoxyisoeugenolate de soude.

Description. — C'est un liquide de consistance huileuse; son odeur rappelle celle de la girofle et celle de l'œillet. Il entre d'ailleurs dans les essences artificielles d'œillet.

Propriétés physiques. — Point d'ébullition 258-262°. Il donne par refroidissement des aiguilles fusibles à 34°, mais revenant peu à peu à l'état liquide.

Densité à 16°: 1,08.

n_D : 1,5728 (Tiemann).

Propriétés chimiques. — Avec le perchlorure de fer, il donne une coloration bleue verdâtre.

Dans les mêmes conditions que l'eugenol, il donne un dérivé benzyolé cristallisé fondant à 105°. Tiemann (30) a donné une méthode de préparation de son dérivé acétylé qui permet de l'identifier (action à 135° d'anhydride acétique pendant cinq heures). Agité avec du sulfate de méthyl et de la potasse, il donne du méthylisocugenol. Il peut donner un diphenylurethane fusible à 112°. Par oxydation, il se transforme en vanilline. Pour avoir un bon rendement, il faut bloquer le groupement phénolique (par benzylation ou acétylation).

Vanilline

C'est un éther monométhylique de l'aldéhyde protocatéchique. Elle est inscrite au Codex français et à la plupart des pharmacopées étrangères.

On la rencontre chez la vanille (orchidacées) dont elle est le principe aromatique (1,5 à 2 %) et, les cristaux qui givent les gousses de vanille sont constitués par de la vanilline. On la trouve également dans le baume du Pérou (légumineuse), dans la reine des prés (rosacée), dans le dahlia (composée) et dans le benjoin (styracacée). Elle a été signalée également dans un grand nombre de plantes communes, comme les fleurs de pommes de terre (31).

Elle fut d'abord étudiée par Vie et Carles, deux pharmaciens français, mais sa constitution fut élucidée par Tiemann (synthèse à partir de la coniférine). Une autre synthèse a été réalisée par de Laire, à partir de l'essence de girofle.

Préparation. — On peut l'extraire de la vanille par

épuisement à l'éther et recristallisation. On préfère en général la préparer d'autre manière et en particulier à partir de l'essence de girofle (32), dont on extrait l'eugénol qu'on transforme en isoeugénol. On bloque la fonction phénolique de cet isoeugénol par acétylation et on fait agir un oxydant (ozone, bichromate sulfurique, permanganate) en présence d'acide sulfanilique ou d'acide benzoïque. On obtient ainsi une acétyl-vanilline qui engendre la vanilline par saponification.

On peut aussi préparer la vanilline à partir du gaïacol. On traite le gaïacol par du chloroforme en présence de potasse alcoolique (Tiemann et Reimer) et on obtient ainsi la vanilline et l'aldéhyde méthoxy salicylique. De ces synthèses, de nombreuses variantes ont été proposées (33-34-35-36-37).

Description. — Elle se présente sous forme d'aiguilles blanches de saveur piquante et dont l'odeur aromatique sert de terme de comparaison.

Propriétés physiques. — Elle fond à 80-81°. Elle bout dans le gaz carbonique ou l'azote à 285°. A l'air, elle se transforme en pyrocatechine au-dessous de cette température. Elle est peu soluble dans l'eau (1 %), plus dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, les huiles.

Propriétés chimiques. — Sa solution aqueuse est acide au tournesol. Elle donne des dérivés sodiques cristallisables. Avec le perchlorure de fer, elle donne une coloration bleue. Sa solution sulfurique, additionnée de phénol, se colore en rouge. Etant un aldéhyde, elle donne combinaison bisulfite stable solu-

ble dans l'eau, elle donne aussi une oxyme avec l'hydroxylamine (P. F. 121-122°). Elle réduit le nitrate d'argent ammoniacal. Sa solution aqueuse, traitée par le brome ou l'iode, engendre des dérivés bromés et iodés, à point de fusion caractéristique. Par oxydation, elle donne l'acide vanillique (P.F. 207°).

Essence de Girofle

C'est une essence retirée par distillation du clou de girofle qui en contient 15 à 20 % (*Engenia caryophyllata* Thumb. Myrtacée). Elle est inscrite au Codex et à la plupart des pharmacopées étrangères. C'est un liquide jaune clair, légèrement plus dense que l'eau. Elle est très soluble dans l'alcool à 95°. Elle est levogyre.

Composition. — Elle contient surtout de l'eugénol (75 à 85 % d'après le Codex), du caryophyllène, de l'heptanone-2 (1 %), de l'alcool méthylique, du benzoate de méthyle, du furfurol. Le Codex recommande d'y doser l'eugénol. Elle entre dans plusieurs préparations pharmaceutiques.

Recherches antérieures sur son action antimicrobienne. — C'est un antiseptique connu depuis longtemps et Miguel, en 1887, en fit le premier l'étude expérimentale. Il étudia son pouvoir infertilisant vis-à-vis des germes de l'air. Cadéac et Meunier, plus tard (58), étudièrent son action antiseptique directe, en particulier sur le bacille d'Eberth. Ils trouvèrent que le bacille d'Eberth était tué en un temps supérieur à douze minutes, et inférieur à vingt-cinq minutes. Bien que ne nous étant pas servi de la même

méthode, nous avons trouvé que ce bacille était tué en vingt minutes; notre résultat concorde avec le leur. Ces auteurs ont classé un certain nombre d'essences par valeur antiseptique. L'essence de girofle est la troisième de leur classification après les essences de cannelle de Ceylan et l'origan. Plus récemment, l'étude du pouvoir antiseptique de cette essence a été reprise par MM. Morel et Rochaix (3) sur le méningocoque B, le bacille d'Eberth, le staphylocoque, le bacille diphtérique et les spores de charbon. Ces auteurs donnent ensuite une classification des essences qu'ils ont étudiées et, dans cet ordre, l'essence de girofle se trouve être la sixième par action par contact.

Recherches Personnelles

Nous les avons groupées en tableaux. Nous avons, en outre, étudié l'action antiseptique par contact sur quelques microbes avec le produit non dilué, sauf pour la vanilline qui est solide. Nous avons vu, en particulier, que le bacille *Proteus* X 19 et le bacille d'Eberth étaient détruits en moins de cinq minutes par l'eugénol pur, que le bacille *Proteus* X 19 était détruit en dix minutes par l'isoeugénol et le bacille d'Eberth en cinq. Nous pensions que la dilution donnerait un écart pour l'action de ces deux substances sur l'Eberth. Le tableau ci-après nous montre que les solutions hexaniques à 5 % détruisent toutes deux le bacille d'Eberth en deux heures.

Nous avons vu que l'essence de girofle pure, tuait le bacille *Proteus* X 19 en dix minutes et le bacille

d'Eberth en vingt minutes. La même essence, privée d'eugénol, s'est montrée sans action sur l'Eberth en quarante minutes, alors que le Proteus X 19 était tué dans ce temps.

ACTION ANTISEPTIQUE DE SOLUTIONS A 5 % (résultats notés après 72 heures de culture)

EUGENOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	—
Proteus X 19	+	+	—	—	—	—
Proteus Vulgaris . .	+	+	—	—	—	—

ISOEUGENOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	—
Proteus X 19	+	+	+	+	+	—
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	—	—

VANILLINE

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	—
Proteus X 19	+	+	+	+	+	—
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	—	—	—

ESSENCE DE GIROFLE

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	—	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	—	—
Proteus X 19	+	+	+	+	—	—
Proteus Vulgaris ..	+	R	R	—	—	—

ESSENCE DE GIROFLE SANS EUGENOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	R	R

ACTION DE VAPEUR EUGENOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	—	—
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	—	—

ISOEUGENOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	—
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	+

VANILLINE

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	+

ESSENCE DE GIROFLE

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	—

ESSENCE DE GIROFLE SANS EUGENOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	+

Pouvoir infertilisant.— Nous avons préféré résumer nos tableaux en un seul, donnant la dose infertilisante pour chaque substance vis-à-vis des 4 microbes utilisés (en grammes par litre de gelose).

	Eberth	Staphy- locoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Eugénol.....	0.612	0.816	0.816	0.612
Isoeugénol.....	0.80	1.20	1.20	0.80
Vanilline	2.152	2.60	1.614	1.614
Essence de girofle.	0.560	0.672	0.672	0.336
Essence de girofle sans eugénol ...	3.50	> 7 gr.	> 5 gr.	3 gr. 50

CONCLUSIONS

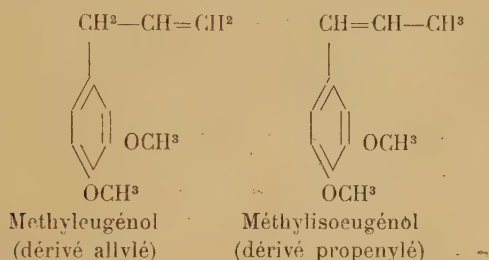
La lecture des tableaux donnant les résultats de nos recherches sur l'action antiseptique de contact nous montre tout d'abord, que l'essence de girofle est toujours plus active que l'eugénol; cette essence privée d'eugénol n'est à peu près pas antiseptique, ce n'est donc pas une substance plus active que l'eugénol qui augmente son action. Il semble plutôt que dans l'essence de girofle, il existe une substance qui renforce cette action de l'eugénol. Ceci est également vrai pour l'action de vapeur et pour le pouvoir infertilisant.

La lecture des mêmes tableaux montre que l'eugénol est toujours plus actif que son isomère. Comme pour le groupe de l'estragol, le dérivé allylé est plus actif que le dérivé propenylé. Quant à la vanilline, c'est un antiseptique faible.

CHAPITRE VI

GROUPE DU METHYL EUGENOL

Dans ce groupe, nous avons étudié deux corps, le méthyl-eugénol et le méthyl-isoeugénol.



Methyl Eugenol

C'est l'éther diméthylique de l'allyl-pyrocatéchine. On le rencontre dans un grand nombre d'essences ; mais ces essences n'en contiennent jamais beaucoup. Les essences les plus riches en méthyl-eugénol sont les essences de piment (5 à 9 %) et de bay (8 à 12 %).

On le trouve aussi dans le Champaca (magnoliacée), l'ylang ylang (anonacée); l'acacia cavenia légumineuse), le fenouil (ombellifère), l'asaret, la serpantaire du Canada, l'asarum-arifolium (aristolochiacées), le matico, le bétel de Java (piperacée), le culilawan,

dans plusieurs cinnamomum, dans les feuilles de laurier (lauracées). On le trouve enfin dans l'acore du Japon (aracée), dans la citronnelle (graminée) et dans l'essence de dacydium.

Préparation. — On l'obtient par distillation des essences et surtout par méthylation de l'eugénol.

Description. — C'est un liquide incolore, huileux, dont l'odeur rappelle celle de l'eugénol.

Propriétés physiques. — Point d'ébullition : 248-249°.

Densité à 15° : 1.055.

Propriétés chimiques. — Par oxydation avec le permanganate, il se transforme en acide vératrique (38). En ajoutant du brome à sa solution étherée, on obtient un dérivé dibromé cristallisé fondant à 79-80°.

Methyl-Isoeugenol

C'est l'éther méthylique de la propényl-pyrocatchine. Il est très rare dans la nature et n'a été signalé que dans l'asarum arifolium. On l'obtient soit par méthylation de l'isoeugénol, soit par isomérisation du méthyleugénol. Il bout à 263°.

Par action du brome sur sa solution étherée, il engendre un dérivé dibromé cristallisable fondant à 101°-102° (39).

L'action de ces deux corps sur les microbes n'a pas été étudiée.

Recherches Personnelles

Nous avons tout d'abord étudié l'action antiseptique de contact de solutions hexaniques à 5 %. Nos résultats ont été groupés en tableaux ainsi que les résultats de l'action de vapeur.

ACTION ANTISEPTIQUE DE SOLUTIONS A 5 %
(Résultats notés après 72 heures de culture)

METHYL-EUGENOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	—	—	—
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	—	—

METHYL-ISOEUGENOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	R
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	R

ACTION DE VAPEUR

METYL-EUGENOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	R
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	—	—

METHYL-ISOEUGENOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	R

Pouvoir infertilisant. — Comme pour les groupes précédents, nous donnons la dose infertilisante pour chacun des deux corps vis-à-vis des quatre souches microbiennes utilisées, en grammes par litre de gélose.

	Eberth	Staphy- locoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Méthyleugénol	0.525	1.345	1.155	0.525
Méthylisoeugénol	0.575	1.625	1.375	0.575

Conclusions. — Au point de vue action antiseptique de contact, la lecture des deux premiers tableaux montre que les solutions de méthyl-eugénol sont des antiseptiques beaucoup plus puissants que celle de son isomère propénylée. Ceci est également vrai pour les corps non dilués et en particulier, nous avons vu que le *Proteus vulgaris* et le bacille d'Eberth étaient détruits par un contact d'un quart d'heure avec le méthyl-eugénol, alors que pendant le même temps, le méthyl-isoeugénol n'avait aucune action sur des souches identiques. Ceci nous permet de conclure que comme pour les groupes précédents, le dérivé allylé est plus actif que le dérivé propénylé.

Ceci est également vrai pour l'action de vapeur.

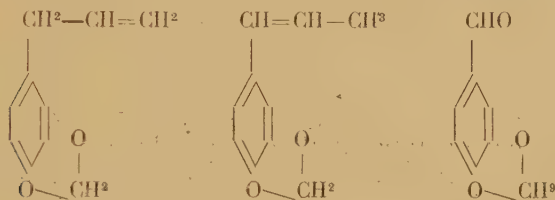
Enfin, il faut toujours des doses moindres de méthyl-eugénol que de méthylisoeugénol pour infertiliser de la gélose.

Dans les trois cas, le dérivé allylé est plus actif que le dérivé propénylé.

CHAPITRE VII

GROUPE DU SAFROL

Dans ce groupe, nous avons étudié trois corps : le safrol, l'isosafrol et le pipéronal ou héliotropine.



Safrol

C'est l'éther méthylénique de l'allylpyrocatechine. Il a été découvert par Grimaux et Ruette dans l'essence de Sassafras. Il est inscrit à la pharmacopée américaine. On le trouve surtout dans les essences de lauracées et surtout dans les sassafras, le camphrier, la cannelle de Ceylan, le massoy, l'apopine. D'autre part, on l'a trouvé dans les essences de badiane (magnoliacées), d'asarums (aristolochiacées). Plus récemment, on l'a trouvé dans les essences d'ylang-ylang, de muscadé et d'ansérine vermifuge.

Préparation. — On l'extrait par distillation de l'essence de sassafras et surtout de l'essence de bois de camphrier.

Description. — C'est un liquide presque incolore, à odeur de sassafras.

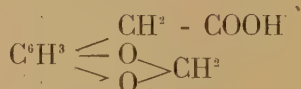
Propriétés physiques. — Il cristallise par refroidissement les cristaux fondant à 11°.

Point d'ébullition : 233°.

Densité à 25° : 1,105-1,106.

n_D à 17° : 1,538.

Propriétés chimiques. — Par oxydation au moyen de permanganate, en milieu acétique, il engendre l'acide homopiperonylique :



et un peu de piperonal. Par purification, on obtient l'acide pur sous forme de cristaux fondant à 127°-128° (Tiemann). Par oxydation au moyen du mélange chromique, le safrol engendre le piperonal ou héliotropine. Le brome sature les doubles liaisons et substitue en même temps les trois hydrogènes restant sur le noyau. On obtient donc un dérivé penta-bromé fondant à 169-170° (Grimaux et Ruotte).

Recherches antérieures sur l'action antimicrobienne. — M. Ruth E. Miller a étudié la dilution minima jusqu'à laquelle le safrol agissait (53) sur quelques microbes. Il a également étudié son coefficient phénolique. MM. Morel et Rochaix (3) ont étudié, non l'action du safrol, mais celle de l'essence de badiane qui est riche en safrol. Du reste le safrol est utilisé en inhalation comme antiseptique des voies respiratoires, par les Américains.

Isosafrol

C'est l'éther méthylénique de la propényl-pyrocatéchine. Il existerait dans l'essence d'ylang-ylang (anonnacées).

Préparation. — On le prépare par isomérisation du safrol, par chauffage avec, soit de la potasse alcoolique, soit de l'éthylate de potasse ou du méthylate de potasse.

Description. — C'est un liquide huileux à odeur caractéristique, légèrement anisée.

Propriétés physiques. — Point d'ébullition : 246° à 251° suivant les auteurs.

Densité : 1,135 à 1,136.

n_D : 1,5733.

Propriétés chimiques. — Par oxydation au moyen du mélange sulfochromique, il engendre le piperonal. Par oxydation plus profonde, il engendre l'acide piperonylique fusible à 228° (41).

Traité par le brome en solution dans le sulfure de carbone, il donne un dérivé tribromé : un dibromure de monobromo-isosafrol (P. F. : 109-110) (41).

Piperonal

Appelé encore héliotropine, c'est l'éther méthylénique de l'aldéhyde protocatéchique. On le trouve dans l'essence de reine des prés, dans la vanille de Tahiti, dans l'essence de Robinia pseudo-acacia.

Préparation. — On l'obtient par oxydation au moyen du mélange sulfo-chromique de l'isosafrol. Pour le purifier, on passe par l'intermédiaire de sa

combinaison bisulfite. On le fait recristalliser dans l'alcool étendu. On peut aussi se servir de l'ozone comme oxydant.

Description. — Il se présente sous forme de cristaux friables, dont l'odeur fine, utilisée en parfumerie, ressemble à celle de l'héliotrope.

Propriétés physiques. — Point de fusion : 37° .

Point d'ébullition : 237° .

Propriété chimiques. — Etant un aldéhyde, le piperonal donne des oximes qui se présentent sous deux formes isomériques fusibles autour de 108° et 146° . Il donne une semicarbazone fondant à 225° . Le brome donne un dérivé monosubstitué sur le noyau. Ce dérivé est cristallisé en aiguilles fusibles à 129° . Par oxydation il donne l'acide piperonylique.

Recherches Personnelles

Pour le safrol, et pour l'isosafrol, nous avons pu mesurer l'action antiseptique de contact du corps pur qui est liquide. Le safrol tue le *Proteus vulgaris* en vingt minutes, le *Proteus* X 19 en quinze minutes et l'Eberth en dix minutes.

L'isosafrol tue le *Proteus vulgaris* en trente minutes, le *Proteus* X 19 en quinze minutes et l'Eberth en dix minutes.

Aucun de ces deux corps ne tue le staphylocoque en trente minutes.

Il était nécessaire, ici encore, pour avoir des résultats donnant des écarts de temps dans l'action, d'utiliser des solutions diluées. Nous nous sommes donc

servis de solutions à 5 % dans l'hexane. Quant au piperonal, son action pure ne peut pas être étudiée par contact car il est cristallisé.

Nous avons groupé nos résultats ainsi que ceux de l'action de vapeur en tableaux.

ACTION ANTISEPTIQUE DE SOLUTIONS A 5 % (Résultats notés après 72 heures de culture)

SAFROL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	—	—
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	—
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	R

ISOSAFROL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	+

PIPERONAL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	—	—
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	—	—
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	—	—	—

ACTION DE VAPEUR

SAFROL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	R
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	R

ISOSAFROL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	+

PIPERONAL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	+

Pouvoir infertilisant. — Nous donnons la dose infertilisante exprimée en grammes d'antiseptique par litre de gélose.

	Eberth	Staphylocoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Safrol	0.36	1.56	0.84	0.36
Isosafrol	0.635	2.54	1.27	0.635
Pipéronal	1.31	3.27	1.975	1.31

Conclusions

Les corps du groupe du safrol sont beaucoup moins actifs que ceux des groupes précédents. Au point de vue action antiseptique de vapeur, aucun n'est actif en moins de vingt-quatre heures. Seul le safrol retarde un peu la culture des *Proteus* X 19 et *vulgaris* exposés vingt-quatre heures à son action de vapeur. Dans ce groupe, le safrol est nettement plus actif que l'isosafrol puisque ses solutions à 5 % tuent l'Eberth en sept heures et le *Proteus* X 19 en vingt-quatre, alors que dans ces temps, l'isosafrol est inactif.

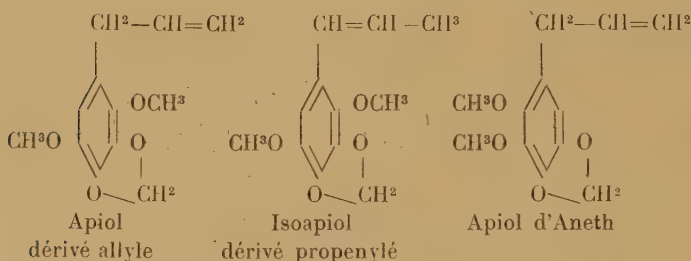
Le piperonal est plus actif que le safrol et l'isosafrol, au point de vue action de contact. La mesure du pouvoir infertilisant nous montre que la supériorité du dérivé allylé sur le dérivé propenylé se retrouve encore.

Quant à l'aldéhyde, il se montre moins actif. Nous signalons toutefois que le milieu préparé avec des doses croissantes de piperonal brunissait rapidement. Ce brunissement était sans doute dû à une altération du piperonal. Cette altération expliquerait le faible pouvoir infertilisant du piperonal, alors que ce corps s'était montré meilleur antiseptique que le safrol et l'isosafrol. Quoi qu'il en soit, nous retrouvons là encore une supériorité manifeste du dérivé allylé (safrol) sur le dérivé propenylé.

CHAPITRE VIII

GROUPE DE L'APIOL

Nous avons étudié dans ce groupe, l'apiol et l'isoapiol. Nous donnons pour mémoire la formule de l'apiol d'Aneth que nous n'avons pas étudié.



Apiol

Il était inscrit au Codex 1908 (le supplément de 1920 l'a supprimé) et à la plupart des pharmacopées. C'est l'éther méthylénique 3-4 et diméthylque 2-5 de l'allylapiolol. On le trouve dans la nature dans l'essence de bois de camphrier du Vénézuëla et surtout dans l'essence de persil d'où on l'extract.

Préparation. — La préparation de l'apiol est assez longue. On commence par faire un extrait alcoolique de persil appelé beurre de persil. On fait une solution étherée de ce beurre et on l'épuise à l'eau. La so-

lution étherée laisse par évaporation l'apiol vert, mélange comprenant surtout de la chlorophylle et de l'apiol. La solution étherée d'apiol vert est ensuite traitée par de la soude. La solution étherée laisse après évaporation l'apiol jaune. Cet apiol jaune distillé donne de l'apiol pur cristallisé.

Propriété physiques. — Point de fusion : 30°.

Point d'ébullition : 294°.

Densité : 1,015.

Propriété chimiques. — Par ébullition en milieu alcalin, il se transforme en isoapiol.

Par action du brome en solution dans le sulfure de carbone, il engendre un dérivé tribromé (42). Par oxydation au moyen du mélange sulfochromique, il donne l'aldéhyde apiolique. Par oxydation au moyen du permanganate de potassium, on obtient l'acide apiolique. Chauffé avec de l'acide sulfurique, il donne une coloration rouge pourpre.

Isoapiol

N'existe pas dans la nature.

Préparation. — On l'obtient par isomérisation de l'apiol. Voici la technique que nous avons utilisée : Nous avons chauffé au réfrigérant ascendant, pendant quinze heures, vingt-cinq grammes d'apiol, avec cinquante grammes de potasse et deux cent cinquante grammes d'alcool absolu. Le mélange est ensuite jeté dans de l'eau (un litre), qui précipite l'isoapiol. Ne cherchant pas à avoir un rendement idéal, nous nous sommes écartés de la technique de Ciamician et Silber (43). Nous avons ainsi une suspension d'isoapiol

que nous avons chauffé. L'isoapiol plus léger s'est rassemblé à la surface et nous l'avons décanté au moyen d'une ampoule à brome. Nous avons repris le liquide huileux par l'alcool, précipité de nouveau à l'eau, décanté. Ce n'est qu'après plusieurs opérations que nous avons obtenu un produit pur, cristallisable.

Description. — Se présente sous forme de cristaux blancs jaunâtres, à odeur rappelant celle de l'apiol.

Propriétés physiques. — Point de fusion : 55-56°.

Point d'ébullition : 303-304°.

Propriétés chimiques. — En solution sulfo-carbonée, donne un dérivé tribromé fusible à 120°. Par oxydation, il donne les mêmes corps que l'apiol, mais avec un meilleur rendement.

Recherches Personnelles

Les deux dérivés étant solides, nous n'avons pas étudié l'action antiseptique de contact des corps purs.

Nous nous sommes encore servis de solutions hexaniques à 5 % pour l'action antiseptique de contact. Les résultats de l'action antiseptique de contact de cette solution et de l'action de vapeur ont été groupés dans les tableaux ci-après :

ACTION ANTISEPTIQUE DE SOLUTIONS A 5 % (Résultats notés après 72 heures de culture).

APIOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris ..	+	+	+	+	+	—

ISOAPIOL

Microbe utilisé	Temps de contact du test avec la solution					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	+

ACTION DE VAPEUR APIOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	R
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	B

ISOAPIOL

Microbe utilisé	Temps d'exposition					
	1/2 h.	1	2	4	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque . . .	+	+	+	+	+	+
Proteus X 19	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris . .	+	+	+	+	+	+

Pouvoir infertilisant. — Comme précédemment, nous donnons en grammes la dose nécessaire pour rendre inapte à la culture vis-à-vis des microbes envisagés un litre de gélose ordinaire.

		Eberth	Staphy- locoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Apiol	3.60	> 6		4.06	2
Isoapiol . . .	4.05	> 6		4.30	4.30

Conclusion

L'apiol et l'isoapiol sont de très mauvais antiseptiques. L'apiol se montre cependant un peu plus actif que l'isoapiol. Ceci est surtout visible vis-à-vis du *Proteus vulgaris* qui est tué en 24 heures par la solution d'apiol, alors que, dans le même temps, une solution d'égale concentration d'isoapiol est sans action.

Cette différence d'action est encore plus marquée pour le pouvoir infertilisant. Dans ce groupe, comme dans les précédents, le dérivé allylé est donc nettement plus actif que le dérivé propenylé.

CHAPITRE IX

CONCLUSIONS

Nous avons cru bon de donner des tableaux récapitulatifs de nos expériences. Dans chacun de ces tableaux, on trouvera le dérivé allylé, puis le dérivé propénylé. Lorsque les cinq groupes auront été classés, nous mettrons les résultats pour trois des aldéhydes étudiés et pour les essences de girofle, avec ou sans eugénol.

Temps nécessaire aux différents corps en solutions à 5 % pour obtenir la destruction des quatre souches microbiennes utilisées.

	Eberth	Staphy- locoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Estragol	2 h.	24 h.	4 h.	24 h.
Anéthol	24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Eugénol	2 h.	24 h.	7 h.	2 h.
Isoeugénol	2 h.	24 h.	24 h.	7 h.
Méthyleugénol	4 h.	>24 h.	4 h.	7 h.
Méthylisoeugénol	24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Safrol	7 h.	>24 h.	24 h.	>24 h.
Isosafrol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Apiol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	24 h.
Isoapiol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Aldéhyde anisique	1 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Vanilline	4 h.	24 h.	24 h.	4 h.
Pipéronal	7 h.	24 h.	7 h.	4 h.
Ess. de girofle	1/2 h.	7 h.	7 h.	4 h.
Ess. de girofle sans Eugénol	24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.

Temps nécessaire aux différents corps pour obtenir par exposition aux vapeurs la destruction des souches microbiennes :

	Eberth	Staphy- locoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Méthyl-Isoeugénol ...	24 h.	>24 h.	>24 h.	4 h.
Anéthol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	7 h.
Eugénol	24 h.	>24 h.	7 h.	7 h.
Isoeugénol	>24 h.	>24 h.	24 h.	>24 h.
Méthyl-eugénol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	7 h.
Méthyl-Isoeugénol ...	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Safrol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Isosafrol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Apiol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Isoapiol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Aldéhyde anisique . .	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Vanilline	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Pipéronal	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.
Ess. de girofle	>24 h.	>24 h.	>24 h.	24 h.
Ess. de girofle sans Eugénol	>24 h.	>24 h.	>24 h.	>24 h.

Doses infertilisantes exprimées en grammes
par litre de GELOSE

	Eberth	Staphy- locoque	Proteus X 19	Proteus Vulgaris
Estragol	0.702	2.006	1.05	0.702
Anéthol	1.04	3.48	1.04	0.696
Eugénol	0.612	0.816	0.816	0.612
Iso-eugénol	0.80	1.20	1.20	0.80
Méthyl-eugénol	0.525	1.345	1.155	0.525
Méthyl-isoeugénol ...	0.575	1.625	1.375	0.575
Safrol	0.36	1.56	0.84	0.36
Isosafrol	0.635	2.54	1.27	0.635
Apiol	3.60	>6	4.06	2
Isoapiol	4.05	>6	4.30	4.30
Aldéhyde anisique . .	1.087	1.956	1.195	1.30
Vanilline	2.152	2.60	1.614	1.614
Pipéronal	1.31	3.27	1.975	1.31
Ess. de Girofle	0.560	0.672	0.672	0.336
Ess. de girofle sans Eugénol	3.50	>7 gr.	>5 gr.	3 gr. 50

De ces résultats, nous tirons les conclusions suivantes :

1° L'essence de girofle et l'eugénol sont les meilleurs des antiseptiques que nous ayons étudiés. L'estragol, l'isoeugénol, le méthyleugénol, la vanilline, le piperonal et le méthylisogénol sont des antiseptiques de plus en plus faibles.

L'anéthol, le safrol, l'apiol, l'isosafrol sont des antiseptiques très médiocres ;

2° Au point de vue de l'infertilisation, les plus actifs sont encore l'eugénol et l'essence de girofle ; puis viennent le safrol, le méthyleugénol, l'isoeugénol, le méthylisoeugénol, l'estragol, l'isosafrol, l'anéthol, l'aldéhyde anisique, le piperonal, la vanilline, l'apiol et l'isoapiol ;

3° Il existe dans l'essence de girofle des conditions qui renforcent l'action de l'eugénol ;

4° Si l'on envisage la série des dérivés allylés et celle des dérivés propénylés, on voit que, mis à part l'eugénol, qui a une fonction phénol libre, les corps sont de moins en moins actifs au fur et à mesure que leur molécule devient plus compliquée ;

5° Les dérivés dans lesquels la chaîne latérale non saturée est remplacée par un groupement aldéhydique sont toujours moins actifs que ceux qui ont cette chaîne latérale lorsque celle-ci est allylée. Ils sont de mauvais agents d'infertilisation à cause de leur oxydabilité ;

6° Enfin, et c'est le point le plus important, nous semble-t-il, les dérivés allylés sont toujours plus actifs que les dérivés propénylés.

L'emplacement de la double liaison dans un composé chimique, semble donc jouer un rôle sur l'action antiseptique de ce composé. Le simple déplacement de cette double liaison modifie de façon considérable les propriétés antiseptiques de la substance envisagée.

Le président de la Thèse,
A. MOREL.

VU :
Le Doyen,
Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 11 février 1933.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOREL et ROCHAIX. — Recherches comparatives sur l'action microbicide des vapeurs des quelques essences végétales. *C. R. Soc. de Biol.*, 1921, t. XXXV, p. 861.
2. MOREL et ROCHAIX. — Action microbicide par contact de quelques essences végétales à l'état liquide. *C. R. Soc. de Biol.*, 1922, t. LXXXVI.
3. MOREL et ROCHAIX. — Recherches comparatives sur l'action microbicide des vapeurs de quelques essences végétales. *Bul. Sc. Pharmacologiques*, mai 1925, t. XXXII, p. 257.
4. MOREL et ROCHAIX. — Sur le pouvoir de quelques essences végétales vis-à-vis de divers microbes pathogènes. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 1311.
5. P. COURMONT, A. MOREL et I. BAY. — Pouvoir infertilisant de certaines essences végétales et de leurs constituants vis-à-vis des cultures homogènes de bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 1313 et 1928, t. XCVIII, p. 318.
6. P. COURMONT, A. MOREL et I. BAY. — Sur le pouvoir infertilisant de quelques corps terpeniques, ylliques et aliphatiques vis-à-vis des cultures en voiles de bacilles tuberculeux humains. *C. R. Soc. de Biologie*, 1928, t. XCIX, p. 1742.
7. A. MOREL, ROCHAIX et L. SEVELINGE. — Action antiseptique et action infertilisante de quelques essences de menthe et de leurs constituants. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, t. XCVIII, p. 47.
8. F. BONNAURE. — Essai sur les propriétés bactéricides de quelques huiles essentielles. *Thèse de Lyon, Médecine*, 1919.
9. L. SEVELINGE. — Contribution à l'étude du pouvoir infertilisant des essences de menthe et de leurs principaux constituants. *Thèse de Lyon, Pharmacie*, 1929.

10. MOREL et ROCHAIX. — Sur la nature des propriétés microbicides des essences végétales et de leurs constituants définis. *C. R. Soc. de Biol.*, 1919, t. CI, p. 1152.
11. Robert GUILLOT. — Contribution à l'étude du pouvoir antiseptique de certains constituants des essences végétales, soumis ou non à l'action de l'ozone. *Thèse de Lyon*, Pharmacie, 1930.
12. Charles MATHAIS. — Contribution à l'étude des pouvoirs infertilisants et antiseptiques de certains carbures aromatiques, hydroaromatiques et alyphatiques. *Thèse de Lyon*, Pharmacie, 1931.
13. Pierre GENTON. — Contribution à l'étude du pouvoir antiseptique et infertilisant des essences de cannelle et des dérivés de la série cinnamique. *Thèse de Lyon*, Pharmacie, 1932.
14. CHARABOT. — Industrie des parfums naturels. Les principes odorants des végétaux (Encyclopédie scientifique).
15. CHARABOT et C.-L. GATIN. — Le parfum chez la plante (Encyclopédie scientifique).
16. LE GENDRE, BARETTE, LEPAGE. — Traité d'antiseptie appliquée à la thérapeutique et à l'hygiène.
17. LEULIER. — Précis de Pharmacie chimique (Maloine, édit. 1928).
18. LEBEAU et COURTOIS. — Traité de Pharmacie chimique (Masson et Cie, édit.).
19. PLANÇON et BRETIN. — Précis de matière médicale. (Maloine, édit., 1928).
20. CAZENEUVE et MOREL. — Précis de Chimie organique (Baillièrre, édit., 1922).
21. A. CASTILLE et VICTOR HENRI. — Méthodes de purification des solvants organiques : Alcool, Ether, Hexane. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, 1924, t. VI, p. 299.
22. GRIMAUD. — *C. R.*, 1893, t. CXVII, p. 1089.
23. GILDEMEISTER et HOFFMANN. — Les Huiles essentielles, p. 199.
24. MOUREU et CHAUVET. — *Bull. Soc. Chim.*, 1897, t. XVII, p. 411.

25. *Journal für prakt. Chem.*, 1897, t. LVI, p. 146.
26. *Arch. der Pharm.*, 1903, t. CXLI, p. 592.
27. R. PRIESTER RIECHSTOFFIND, 1930, t. V, p. 83 et 108
28. H. TATRE. — *La Parfumerie Moderne*, 1932, juillet, p. 343.
29. *The Graesser Chemical Works*, 31 décembre 1928.
30. TIEMANN. — *D. Chem. G.*, 1891, t. XXIV, p. 2873.
31. LIPPMANN. — *B. S. C.*, t. XXVI, p. 298, 1929.
32. LANG. — *Chemic. Trade*, t. LXXVII, p. 180, 1925.
33. TIFFENEAU. — *B. S. P.*, t. XVI, p. 607, 1909.
34. MATHEW King et KANE. — *J. P. C.*, t. XXI, p. 282, 1920.
35. Mlle ALEXANDRE et MARTINET. — *Chimie et Industrie*, t. VII, p. 1043, 1922.
36. *La Fabrication synthétique de la Vanilline*, in *Chimie et Industrie*, t. VIII, p. 862, 1922.
37. MAY. — *Chimie et Industrie*, t. XIII, p. 631, 1925.
38. WASSERMAN. — *D. Chem. G.*, 1877, t. X, p. 236.
39. CIAMICIAN et SILBER. — *D. Chem. G.*, 1890, t. XXIII, p. 1167.
40. GILDEMEISTER et HOFFMANN. — *Les huiles essentielles*, p. 201.
41. CIAMICIAN et SILBER. — *D. Chem. G.*, 1890, t. XXIII, p. 1160.
42. GINSBERG. — *D. Chem. G.*, 1888, t. XXI, p. 214.
43. CIANIMICIAN et SILBER. — 1888, t. XXI, p. 913-1621 ; 1889, t. XXII, p. 2481 ; 1890, t. XXIII, p. 2283.
44. Jean REYGNIER et Suzanne LAMBIN. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1931, t. CV, p. 455.
45. ANDERSON et MAC CLINTIC. — *J. Infect. Dis.*, 1911, t. X, p. 3.
46. Miss CHICK. — *J. of Hyg.*, 1908, t. VIII, p. 536.
47. WATSON. — *J. of Hyg.*, t. VIII, p. 536.
48. PHELPS. — *J. of Infect Dis.*, 1911, t. X, p. 27.
49. BROOKS. — *J. Gen. Physiol.*, 1918.
50. MARTINDALE. — *Pharmaceutical Journal*, 1910.
51. FRED VLES. — *Précis de chimie physique* (Vigot, édit., 1929).
52. GENIN. — *La Parfumerie Moderne*, 1932, t. XXVI.
53. R.-E. MILLER. — *Am. J. Pharm.* 1931, t. CIII, p. 324.
54. D. BACH. — *Bull. Soc. Pharmacie*, 1932, t. XXXIX, p. 7 et 425.
55. LÉON KARWACKI et St. BURNACKI. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, t. XL, p. 521.

56. CHAMBERLAND. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.
 57. Paul FABRY. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, t. XL, p. 521.
 58. CADÉAC et MEUNIER. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889.
 59. BUCHHOLTZ. — *Archiv. f. experim. Path. u. Pharm.*, 1897, t. XXV, p. 112.
 60. JALAN DE LA CROIX. — *Archiv. f. experim. Path. u. Pharm.*, t. XIII, p. 175, 1881.
 61. DUVAINE. — *C. R. Ac. des Sciences*, sept. 1875.
 62. BECHHOLD et EHRLICH. — *Zeitsch. f. physiol. chem.*, 1906, t. XLVII, p. 173.
 63. ROCHAIX. — *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1912, t. XXXIV, p. 266.
 64. DAKIN (H.-D.) et DUNHAM (E.-K.). — *Manuel des Antiséptiques*, traduction française par Daufresne. Vigot frères, édit., Paris 1919.
-

